

三氧化二砷静脉滴注治疗复发及难治急性早幼粒细胞白血病 12 例

于洪艳,孙英莉,杨玲(山东烟台莱阳中心医院,山东 烟台 265200)

中图分类号:R969.4;R557

文献标识码:B

文章编号:1007-7693(2004)03-0257-02

我院应用三氧化二砷(As_2O_3)注射液(静滴)治疗难治和复发急性早幼粒细胞性白血病(APL)患者 12 例,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 病例

本组复发及难治 APL 病例均按文献^[1]诊断。其中女性 5 例,男性 7 例,平均年龄 22 岁(7~44 岁),复发性 APL 4 例,在全反式维甲酸(ATRA)治疗达完全缓解(CR)后 6~28 个月(平均 14.4 个月)内复发。难治性 APL 8 例。

1.2 治疗方法

1.2.1 诱导缓解治疗 As_2O_3 (1g/L)注射液(哈尔滨医科大学第一临床学院)10 mL 用生理盐水 500 mL 稀释,持续静滴 3~4h,每日 1 次,连用 21~28d 为 1 个疗程(定期复查血象,若白细胞 $>10.0 \times 10^9/L$,则加用小剂量高三尖杉酯碱 1 mg/d 静滴)。疗程结束时,复查骨髓象、血象,如未达 CR,间歇 1 周继用下一疗程治疗。

1.2.2 巩固维持治疗 达 CR 后,应用联合化疗(高三尖杉酯碱、柔红霉素、米托蒽醌、阿克拉霉素、阿糖胞苷,组成 HA、DA、MA、AA 方案)、维甲酸、 As_2O_3 注射液三种方案序贯治疗,每 1 月为 1 疗程,三个月循环 1 次。每隔 4~6 周鞘内注

射甲氨蝶呤(MTX)10 mg及地塞米松5 mg/次(共3次),以预防中枢神经系统白血病。每疗程开始用药前复查骨髓象,如示APL复发,则重新应用As₂O₃注射液治疗。

1.3 疗效判断

按照文献^[1]判断疗效。

2 结果

2.1 疗效及转归

12例患者中CR者11例,未缓解(NR)1例,CR率为91.7%;第1疗程后达CR者9例,2个疗程后达CR者2例。

本组病例随访时间最长为26个月,最短为2个月,中位随访时间为12个月,11例CR病例中2例复发,分别在CR后12个月、13个月内复发,均为不遵医嘱单用As₂O₃巩固维持治疗者;1例失访;其余患者仍处于CR期。

2.2 不良反应

(1)造血系统:在As₂O₃注射液治疗期间,12例患者未出现高白细胞综合征,3例血象白细胞增高,但均低于 $20.0 \times 10^9/L$;2例出现白细胞减少。于每疗程结束时复查骨髓象,未观察到骨髓增生程度降低现象。(2)肝肾功能:12例患者在应用As₂O₃注射液期间,血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶、尿素氮、肌酐无明显升高。(3)消化系统:有3例患者出现恶心、呕吐,食欲不振,无腹胀、腹痛、腹泻。(4)1例出现头痛,未发现手足麻木、骨痛、面部浮肿、皮疹、皮肤色素沉着等不良反应。

3 讨论

As₂O₃注射液为全金属化合物注射液,耐药率较低,可诱导对维甲酸耐药,且具有PML-RAR α 融合蛋白的APL细胞凋亡,其可能的分子机制为(1)降解PML-RAR α 蛋白^[2];(2)下调BCL-2表达^[3];(3)与细胞内-SH结合,改变细胞内信号传导,选择性激活caspase酶^[4]等。主要促使APL细胞凋亡,部分诱导其分化,其次还有细胞毒作用。1992年孙洪德等^[5]报告癌灵1号配合中药治疗APL 32例,CR率可达65%。张鹏等^[6,7]报道用As₂O₃注射液治疗APL初治患者124例,CR率87.9%,有效率94.4%;用As₂O₃注射液治疗复发和难治APL总有效率64.28%(CR率52.38%,PR 11.90%)。顾云娟等^[8]报道用As₂O₃治疗复发性APL 18

例,CR率为83%,有效率为88%。我院应用该注射液治疗难治和复发APL 12例,CR率为91.7%,说明As₂O₃注射液对难治和复发APL有较好疗效,同时也表明As₂O₃与ATRA联合化疗并无交叉耐药。

根据本组12病例随访结果显示:应用As₂O₃注射液诱导缓解治疗达CR后序贯应用As₂O₃联合化疗、ATRA巩固维持治疗,随访时间最长已达26个月,而2例复发者均为单用As₂O₃注射液巩固维持治疗。说明在应用As₂O₃注射液治疗难治和复发APL达CR后,序贯应用As₂O₃联合化疗、ATRA巩固维持治疗可减少复发,有望获长期缓解。但本组病例数尚不够多,有待进一步积累资料,加以证实。

参考文献

- [1] 张之南.血液病诊断及疗效标准[M].第2版.北京:北京科学出版社,1998,172.
- [2] 蔡循,贾培敏,石学耕,等.氧化砷诱导维甲酸耐药早幼粒细胞白血病细胞(MR-2)凋亡的体外研究[J].中华血液杂志,1998,19(7):339.
- [3] Chen GQ,Zhu J,Shi XG, et al. *In vitro* studies on cellular and molecular mechanisms of arsenic trioxide(As₂O₃) in the treatment of acute myelogenous leukemia: As₂O₃ induces NB₄ cells apoptosis with downregulation of BCL-2 expression and modulation of PML-RAR α /PML proteins[J]. Blood,1996,88:1052-1061.
- [4] 黄晓军.三氧化二砷诱导细胞凋亡的调节[J].中华血液学杂志,1992,20(5):260.
- [5] 孙洪德,季元善,马玲,等.癌灵1号结合中医辨证治疗急性早幼粒细胞白血病32例[J].中西医结合杂志,1992,12(3):170.
- [6] 张鹏,王树叶,胡龙虎,等.三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病七年总结-附242例分析[J].中华血液学杂志,2000,21(2):67.
- [7] 张鹏,王树叶,胡龙虎,等.三氧化二砷注射液治疗72例急性早幼粒细胞白血病[J].中华血液学杂志,1996,17(2):58.
- [8] 顾云娟,王晓燕,徐瑞容.三氧化二砷治疗复发性急性早幼粒细胞性白血病18例临床观察[J].中国实用内科杂志,2002,22(4):244.

收稿日期:2003-01-20